

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-516099

(P2004-516099A)

(43) 公表日 平成16年6月3日(2004. 6. 3)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F 1

テーマコード (参考)

A 6 1 L 2/20

A 6 1 L 2/20

K

4 C 0 5 8

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/08

4 C 0 7 6

A 6 1 K 31/4535

A 6 1 K 31/4535

4 C 0 8 6

A 6 1 L 2/08

A 6 1 L 2/08

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/02

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-552593 (P2002-552593)  
 (86) (22) 出願日 平成13年12月20日 (2001. 12. 20)  
 (85) 翻訳文提出日 平成15年6月16日 (2003. 6. 16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/015126  
 (87) 国際公開番号 W02002/051452  
 (87) 国際公開日 平成14年7月4日 (2002. 7. 4)  
 (31) 優先権主張番号 00128318.3  
 (32) 優先日 平成12年12月22日 (2000. 12. 22)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)  
 (81) 指定国 EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, G, D, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(71) 出願人 597011463  
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト  
 スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ  
 ユトラーセ 3 5  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稔  
 (74) 代理人 100067035  
 弁理士 岩崎 光隆  
 (74) 代理人 100064610  
 弁理士 中嶋 正二  
 (74) 代理人 100072730  
 弁理士 小島 一晃  
 (72) 発明者 アンドレア・フェッツ  
 スイス、ツェーハー 8 6 2 0 ヴェッツィ  
 コン、リングシュトラーセ 9 番  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組成物の安定性の改善方法

## (57) 【要約】

本発明は、特にエチレンオキシド滅菌工程を含むポリマー製材料と医薬組成物を接触させることにより、該組成物を安定化する方法を記載する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

酸化しやすい医薬組成物の安定性の改善方法であって、

- ・ 空の P E、P P および／または P E T 容器を、エチレンオキシド (E T O) に、室温で、滅菌するのに十分な濃度および時間曝すこと、
  - ・ E T O 量を 1 p p m 未満にするのに十分な期間、該容器から無菌条件下で該 E T O を除去すること、
  - ・ 無菌条件下で、医薬組成物を該滅菌容器中に移すこと、および
  - ・ 該医薬組成物を含む該容器を、密閉デバイスで密閉すること、
- の工程を含む、方法。

10

## 【請求項 2】

医薬組成物が水性眼病用医薬組成物である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

容器が L D P E および／または H D P E 容器、さらに好ましくは L D P E 容器、特に L D P E 容器である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4】

医薬組成物がジクロフェナク、15-ケト-ラタノプロスト、ケトロラック、ケトチフェン、ラタノプロスト、レボプロノール、レボカバスチン、オフロキサシン、ピロカルピン、ポリミキシシン B、プレドニゾン、レチノイン酸、レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、テトラサイクリン、イソプロピルウノプロストン、および薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される薬学的活性成分を含む、請求項 1 に記載の方法。

20

## 【請求項 5】

E T O が、空気拡散により、および／または窒素、アルゴン、二酸化炭素、空気および好ましくは窒素から選択されるガスで無菌的に該容器をフラッシュすることにより、除去される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6】

E T O が 1 ～ 20 日間、好ましくは 5 ～ 15 日間、およびさらに好ましくは 8 ～ 10 日間除去される、請求項 1 または 6 に記載の方法。

## 【請求項 7】

容器が 0.5 ～ 24 時間、好ましくは 2 ～ 15 時間、およびさらに好ましくは 3 ～ 12 時間、E T O に曝される、請求項 1 に記載の方法。

30

## 【請求項 8】

E T O が 25 % (体積／体積、室温) 窒素、さらに好ましくは 50 %、および特に 75 % 窒素および／または二酸化炭素を含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 9】

密閉デバイスがガンマ線照射により滅菌される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 10】

容器内で安定な医薬組成物の製造方法であって、

- a) 容器、特に P E および／または P P 容器を、エチレンオキシド (E T O) で、室温に 40
  - b) E T O 量を 1 p p m 未満にするのに十分な期間、無菌条件下、例えば空気拡散条件下で該容器から該 E T O を除去すること、
  - c) 無菌条件下で、医薬組成物を該滅菌容器中に移すこと、および
  - d) 該医薬組成物を含む該容器を、密閉デバイスで密閉すること、
- の工程を含む、方法。

## 【請求項 11】

密閉デバイスがガンマ線照射により滅菌される、請求項 10 に記載の製造方法。

## 【請求項 12】

水性医薬組成物の安定性を改善するための、特に酸化的分解を受けやすい組成物の安定性 50

を改善するための、ETO（エチレンオキシド）滅菌PE、PPおよび／またはPET容器の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、特にエチレンオキシド滅菌工程を含むポリマー製材料と医薬組成物を接触させることによる、特に該組成物の安定性を改善するための方法を記載する。

【0002】

医薬組成物、特に水性医薬組成物は、典型的に容器内に供給され、該容器は充填前に滅菌されていなければならない。容器がポリエチレン（PE）、ポリプロピレン（PP）、および／またはポリエチレンテレフタレート（PET）のようなスクイズ可能な材料からなる場合、ある問題が起こる。というのは、これらの材料は、例えば熱で処理することができず、そして融け得るからである。代替的な滅菌処理法が先行技術として知られており、例えばエチレンオキシド（ETO）処理法およびガンマ線照射処理法である。

【0003】

我々は、先行技術において知られそして実施されてきたガンマ線照射処理法で前もって滅菌されたPE容器中に充填した場合、水性医薬組成物の安定性が典型的に許容されるものではないことを見出した。

【0004】

さらに我々は、空のPE、PPおよび／またはPET容器の滅菌を、該容器に水性医薬組成物を充填する前に、例えば従来技術として知られそして実施されてきたように、ETOで実施する場合に、該問題が解決され得ることを見出した。

【0005】

したがって、本発明は、水性医薬組成物の安定性を改善するための、特に酸化的分解を受けやすい組成物の安定性を改善するための、特にETO滅菌PE、PPおよび／またはPET容器の使用に関する。

【0006】

本明細書において使用されるように、「ETO滅菌」は、特に：  
容器、特に空のPE、PPおよび／またはPET容器を、エチレンオキシド（ETO）に、室温で、滅菌するのに十分な濃度および時間曝すこと；  
およびその後、ETO量を1 ppm未満にするのに十分な期間、該容器から無菌条件下で該ETOを除去すること；  
の処理工程を意味する。

したがってETO滅菌容器は、典型的に、該処理工程を受けた容器である。

【0007】

次のパラメーターを、好ましくは、該ETO滅菌手順に適用することができる：  
ETO濃度は、典型的にその組成物、すなわち例えば25%（体積／体積、室温）窒素、さらに好ましくは50%、ならびに特に75%窒素および／または二酸化炭素により特徴付けられる。

滅菌するのに十分なETO暴露時間は、一般的に、0.5～24時間、好ましくは2～15時間、およびさらに好ましくは3～12時間行われる。

ETO濃度を1 ppm未満にするのに十分な、ETO除去時間は、典型的に1～20日間、好ましくは5～15日間、およびさらに好ましくは8～10日間である。

【0008】

ETOの除去は、典型的に、空気拡散により、および／または窒素、アルゴン、二酸化炭素、空気および好ましくは窒素から選択されるガスで無菌的に該容器をフラッシュ（flush）することにより、行われる。

【0009】

本発明は、さらに、酸化しやすい医薬組成物の安定性の改善方法であって、  
・スクイズ可能な容器、特に空のPE、PPおよび／またはPET容器を、エチレンオキシド（ETO）に、室温で、滅菌するのに十分な濃度および時間曝すこと、

- ・ E T O 量を 1 p p m 未満にするのに十分な期間、該容器から無菌条件下で該 E T O を除去すること、
  - ・ 無菌条件下で、医薬組成物を該滅菌容器中に移すこと、および
  - ・ 該医薬組成物を含む該容器を、密閉デバイスで密閉すること、
- の工程を含む、方法に関する。

**【 0 0 1 0 】**

上記の方法の工程は、常法で、または実施例において記載されたのと同様の方法で、または実施例に記載された方法で、典型的に実施され得る。

**【 0 0 1 1 】**

本発明の文脈において、好適な実施態様を上および下に記載する。

本明細書において使用されるように、滅菌は、全体的な医薬組成物の安定性、および特に貯蔵された場合の活性成分自体の安定性（貯蔵寿命安定性）に関する。

**【 0 0 1 2 】**

「スクイズ可能な ( s q u e e z a b l e ) 材料」なる語は、好ましくは、プラスチック材料および特に低密度ポリエチレン ( L D P E ) 、高密度 P E ( H D P E ) 、ポリプロピレン ( P P ) 、 ( P E T ) およびそれらの混合物に関する。好適な材料は、L D P E および H D P E 、いっそうさらに好ましくは L D P E である。

**【 0 0 1 3 】**

「容器」なる語は、好ましくは、ボトル、特に液状水性医薬組成物を提供するために使用されるボトルに関するものである。特に好ましい容器は、L D P E からなるボトルである。

**【 0 0 1 4 】**

したがって、容器なる語は、特にポリエチレン製ボトルおよび特に L D P E 製ボトルに関する。このようなボトルは、所望により、光吸収材、例えば二酸化チタン、着色顔料 ( c o l o r p i g m e n t ) 、 U V 吸収剤および／または抗酸化剤などのようなさらなる助剤を含み得る。

**【 0 0 1 5 】**

本明細書において使用されるように、L D P E 材は、典型的に抗酸化剤を含まないが、H D P E は、例えばブチルヒドロキシトルエン ( B H T ) のような抗酸化剤を含み得る。1 つの例において、ボトルは抗酸化剤を含まない L D P E から製造され、そのキャップは B H T を含む H D P E から製造される。

**【 0 0 1 6 】**

薬学的活性化合物は、例えば：

ステロイド、例えばデキサメタゾン、フルオロメトロン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン；または C O X - インヒビター、例えばジクロフェナク、ケトロラック、もしくはインドメタシンのようないわゆる非ステロイド性抗炎症薬 ( N S A I D ) ；

例えば、クロモリン ( c r o m o l y n ) 、ケトチフェン、レボカバスチン、オロパタジン、およびリザベンから選択される、抗アレルギー薬、

例えばラタノプロスト、15-ケトーラタノプロスト、イソプロピルウノプロストン、ベタキソロール、クロニジン、レボブノロール、およびチモロールから選択される緑内障を処置（特に眼内圧処置）するための医薬；

例えばクロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、ゲンタマイシン、ネオマイシン、オフロキサシン、ポリミキシン B およびトブラマイシンから選択される、抗感染症薬；  
例えばアムホテリシン B 、フルコナゾールおよびナタマイシン ( n a t a m y c i n ) から選択される、抗真菌薬；

アシクロビル、ホミビルセン、ガンシクロビル、およびトリフルリジンのような抗ウイルス薬；

例えば塩酸コカイン、リドカインおよび塩酸テトラカインから選択される、麻酔薬；

例えばカルバコール、ピロカルピンおよびフィゾスチグミンから選択される、縮瞳薬；

例えばアセタゾラミドおよびドルゾラミドから選択される、炭酸脱水酵素；

10

20

30

40

50



例えばアブラクロニジンおよびブリモニジン (b r i m o n i d i n e) から選択される  $\alpha$  阻害剤；ならびに

例えばレチノール、酢酸レチノール、およびパルミチン酸レチノールから選択される、抗酸化剤および／またはビタミン、

として作用する化合物群から、例えば、選択される。

【0017】

好適な薬学的活性化合物は、抗炎症薬、抗アレルギー薬および緑内障処置薬からなる群から選択される。

【0018】

他の好適な薬学的活性化合物は、ジクロフェナク、15-ケトーラタノプロスト、ケトロ  
ラック、ケトチフェン、ラタノプロスト、レボブノロール、レボカバスチン、オフロキサ  
シン、ピロカルピン、ポリミキシシンB、プレドニゾロン、レチノイン酸、レチノール、酢  
酸レチノール、パルミチン酸レチノール、テトラサイクリン、イソプロピルウノプロスト  
ン、および薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される。

10

【0019】

さらに好ましい薬学的活性化合物は、ベタキシロール、クロラムフェニコール、ジクロフ  
ェナク、ケトチフェン、レボブノロール、レボカバスチン、ピロカルピン、レチノイン酸  
、レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、イソプロピルウノプロスト  
ン、および薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される。

【0020】

ケトチフェン、レチノイン酸、レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、  
イソプロピルウノプロストン、および薬学的に許容されるそれらの塩が極めて好ましい。

20

【0021】

ケトチフェンおよび薬学的に許容されるその塩、例えばそのフマル酸水素塩（以後、本明  
細書においてこの塩はしばしば化合物Aと呼ばれる。）が極めて特に好ましい。

【0022】

本明細書において使用されるように、医薬組成物は、薬学的活性化合物が混合、懸濁、溶  
解および／または部分的に溶解した担体により特徴付けられる。このような担体は、例え  
ば好ましくは眼用組成物に使用されるさまざまな担体から選択される。それは、例えば化  
合物Aグリセロールの場合において、水、水と水混和性溶媒（例えばC<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルカ  
ノール）の混合液、から選択される溶媒を基礎とし得る。極めて好ましい担体は水である  
。担体の濃度は、典型的に、活性成分の1～1000000倍の濃度である。「水性」なる  
語は、典型的に、担体が>50%まで、さらに好ましくは>75%、および特に>90%  
（水の重量%）である、水性組成物を示す。

30

【0023】

好ましい医薬組成物は、好ましくは眼用の必要条件（例えば目への適合性）に適合し、そ  
して特に眼用組成物である。

【0024】

化合物Aに関して、典型的な濃度は：

i) 0.025%

ii) 0.05%

である。

40

【0025】

さらなる好適物は、眼投与に適した医薬組成物に対して得られる。したがって、このよう  
な医薬組成物は、目への許容性の必要条件を満たすために、好ましくはさらなる成分を含  
む。

【0026】

特定に観点において、本発明は、眼用組成物および特に水性眼用組成物の安定化に関する

【0027】

50

本発明のさらなる観点は、すべての従属項および独立項において開示されたものである。

【0028】

本発明のさらなる観点は、LDPEボトルの使用である。これは、眼用組成物、例えばケトチフェン0.025%溶液、の特に酸化に対する安定性を改善するために、例えば本願の作業実施例にしたがってETOに暴露され、該組成物は、次いで本発明の開示にしたがって該ボトルへと移される。

【0029】

本明細書において使用されるように、%は、特記しない限り、重量/重量(W/W)を意味する。

【0030】

本発明の医薬組成物は、薬理学的活性剤の既知の適応症に使用され得る。

【0031】

本発明のさらなる観点において、滅菌された医薬組成物を含む容器であって、ETO滅菌され、そして

- a) 活性成分がケトチフェン以外であり、
- b) ケトチフェンを含み、そして実施例において記載された工程以外で製造される、上記の方法により得ることができる容器が提供される。

本発明のいっそうさらなる観点において、滅菌された医薬組成物を含む非密閉型(unsealed)ETO滅菌容器が提供される。

【0032】

本発明のさらに別の観点において、滅菌された医薬組成物、特にケトチフェン組成物を含む、本明細書に記載のETOにより処理された開放型容器が提供される。

【0033】

上記の容器の密閉デバイスは、PE、PPおよび/またはPET、例えばHDPEから製造され、そして、もし特に該密閉デバイスが上記の医薬組成物と、実質的に、接触しないならば、ガンマ線照射により滅菌されてもよい。

【0034】

実施例1

ケトチフェンを含む点眼用組成物

【0035】

眼用溶液の製造を、典型例に関して記載する。すべての成分を注射用水に溶解し、そして溶液のpHを調節する。次いで、該溶液を最終重量にし、そしてバルク容器(bulk container)中に滅菌濾過し、これを次いで滅菌容器中に製品を充填するために使用する。GMPガイドラインにしたがって製造する。

【0036】

該溶液を、無菌技術を用いる滅菌環境内で、前もって滅菌したボトルに充填し、栓をし、そして滅菌コンポーネントでキャップをする。

【0037】

開発のための研究により、蒸気滅菌(すなわち、最終滅菌)は、生成物および容器(PE-ボトル)の熱感受性のために許容されないことが示された。その後の滅菌容器への無菌的充填での滅菌濾過は、眼用溶液に関して通常の産業の慣例である。

【0038】

バルク溶液を、滅菌濾過前に生物に関して機械的操作によりに評価し、100mlあたり10生物のEU制限値を厳守する。滅菌等級のメンブランフィルターで完全性試験をし、そして適当な製造工程中のコントロールを提供するpH、オスモル濃度、におい、および物理的概観を調べる。

【0039】

ケトチフェン点眼液は、例えば：

【表1】

10

20

30

40

組成	
フマル酸水素ケトチフェン (ケトチフェン含有量)	0.0345% (0.025%)
グリセロール、純品	2.125%
塩化ベンザルコニウム	0.01%
1 N水酸化ナトリウム	0.074%
注射用水	100 ml
p H	5.32
オスモル濃度(mOsmol)	240

10

を含む。

【0040】

実施例 2

20

実施例 1 の組成物の安定性を、異なる滅菌方法で滅菌された容器（またはパッケージング・コンポーネント）における、それらの貯蔵寿命安定性に関して調査する。

【0041】

ケトチフェン 0.025% 点眼液のパッケージング・コンポーネントを、2.5 kGy（サンプル I I I）の最小投与量でガンマ線照射により滅菌する。10～400 リットルの 6 つのバッチを、安定性試験のために製造する。

これらのバッチからの放出結果は、バッチ間で有意なバラツキがなく、満足なものである。しかしながら、安定性試験の結果は有意な差を示す。あるバッチは比較的長期間安定であるのに対し、他のバッチは数ヵ月以内に既に活性化化合物フマル酸ケトチフェンの有意な分解を示す。現在では、この現象はボトルのガンマ線照射に関係すると考えられている。よって、この仮説を試験するために、加速安定性試験を実施する。ケトチフェン 0.025% 点眼液を、未処理のボトル、ガンマ線照射済みボトル、およびエチレンオキシド滅菌済みボトル中に充填し、そしてすべてのサンプルを 80℃ で 15 時間貯蔵する。試験結果を、下記の表において比較する：

30

【0042】

これらのデータに基づき、エチレンオキシドによる LDPE ボトルおよびドロPPER（dropper）の滅菌が、ケトチフェン 0.025% 点眼液に関して、より優れた処理であることが観察される。残存するエチレンオキシドが 1 ppm のレベル以下に低下した場合（例えば、ETO 暴露（処理）後の約 2 週間、該容器の換気）にのみ、該容器が使用されることを強調すべきである。HDPE クロージャー（closure）は点眼液と接触しないので、ガンマ線照射により滅菌されてもよい。

40

【0043】

【表 2】

サンプル	I	II	III	IV	V
<u>0 ー 値</u>					
p H	5.28	5.28	5.25	5.40	5.42
オスモル濃度 (mOsmol)	238	238	240	241	244
ケトチフェンの割合 (%)	100.2	100.2	99.8	99.8	102.4
分解生成物 I の割合 (%)	n. d.	n. d.	n. t.	n. d.	n. d.
分解生成物 I I の割合 (%)	n. d.	n. d.	0.05	n. d.	n. d.
<u>80℃、15時間の過酷試験</u>					
p H	5.2	4.83	4.75	5.22	5.24
オスモル濃度 (mOsmol)	241	244	241	241	248
ケトチフェンの割合 (%)	96.8	91.6	88.6	94.5	97.7
分解生成物 I の割合 (%)	約0.05	約1.4	1.2	n. d.	n. d.
分解生成物 I I の割合 (%)	約0.1	約3.2	2.8	n. d.	n. d.

10

20

## 【0044】

説明：

サンプル I：未処理のボトルに充填された、新たに調製した点眼液

サンプル I I：ガンマ線照射（40 kGy）された P E ボトルに充填された、新たに調製した点眼液

サンプル I I I：新たに調製され、その後 5℃ で数日間貯蔵され、ガンマ線照射（少なくとも 25 kGy）された P E ボトルに充填された点眼液

サンプル I V：E T O 滅菌済み P E ボトルに無菌的に充填された、新たに調製した点眼液

サンプル V：I V の繰り返し

分解生成物 I および I I は、それぞれ、ケトチフェンの酸化生成物であるケトチフェン N-オキシドを示す。それは、同じ化学量論式を有する 2 つのジアステレオマーの形態で存在する。

％は全体の重量％を示す。

n. d. は：検出不能；検出限界以下、を意味する。

n. t. は：測定不能；検出限界以上であるが定量限界以下、を意味する。

30

## 【0045】

H P L C 法により、下記のように点眼液において見出され得る下記のすべての既知の不純物と共に、フマル酸水素ケトチフェンに選択的であることが示された：

40

## 【0046】

貯蔵寿命安定性：

最終生成物である、E T O 滅菌 P E 容器中に貯蔵された 0.025% ケトチフェン点眼液は、ガンマ線照射された P E 容器中に貯蔵された 0.025% ケトチフェン点眼液（サンプル I I I）と比べて、改善された安定性を示す。この結果は、25℃までの温度で 12 ヶ月間貯蔵した場合の 0.025% ケトチフェン点眼液の優れた安定性を示す。

## 【0047】

結論：

エチレンオキシドによる容器の滅菌は、ガンマ線照射が溶液の安定性に不利益を示すので、優れた方法である。

50